

**Doxazosine** C02CA04, maart 2018

## Indicatie

Benigne prostaathyperplasie (BPH).

## Standpunt Ephor

**Doxazosine** wordt door Ephor geadviseerd voor de behandeling van symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH) vergelijkbaar met andere alfablokkers. De klinische relevantie van het effect is beperkt.

Doxazosine is geregistreerd voor de functionele symptomen van benigne prostaathyperplasie.(1) Doxazosine is ook geregistreerd voor essentiële hypertensie. Deze indicatie wordt hier nog niet besproken. Doxazosine is sinds 1999 internationaal in de handel.

Doxazosine is een selectieve postsynaptische alfa1-blokker. Bij benigne prostaathyperplasie kan door  $\alpha$ -blokkade de tonus van het spierweefsel van de prostaat en urinewegen worden beïnvloed, waardoor de urinestroom verbetert.(2)

**Ervaring:** doxazosine is in RCTs bij een onbekend aantal ouderen bestudeerd.

### Effectiviteit:

**BPH:** doxazosine en doxazosine in combinatie met finasteride zorgden voor een statistische verbetering in totale Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS) en Qmax (maximale urineflow) vergeleken met placebo ( $p \leq 0,0001$ ) en finasteride alleen ( $p < 0,05$ ).<sup>(3)</sup> Bij mannen ( $\geq 80$  jaar) zorgde het gebruik van doxazosine (4-8 mg/dag) voor een significante verbetering ( $p < 0,008$ ) ten opzichte van de baseline voor de Qmax. Daarnaast was bij het gebruik van doxazosine een significante verbetering ( $p < 0,01$ ) ten opzichte van baseline voor de AUA-score (AUA: Amerikaanse Urologische Associatie, ernst van de BPH symptomen).<sup>(4)</sup>

### Bijwerkingen:

Orthostatische hypotensie en duizeligheid zijn vaak voorkomende bijwerkingen bij ouderen. Dit verhoogt het valrisico. Ook cardiovasculaire bijwerkingen of misselijkheid kunnen vaak optreden. Het "Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom" (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers.

**Interactiepotentieel:** gering met  $< 5$  geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** geen verschil tussen ouderen en jongeren.<sup>(1)</sup>

**Dosering:** geen dosisaanpassing nodig op grond van leeftijd.

**Gebruiksgemak:** De tabletten moeten oraal eenmaal daags (4 mg tot maximaal 8 mg) worden ingenomen en mogen niet worden fijngemalen.

## Ervaring

## **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

>65 jaar: onbekend, 510 mannen met gemiddelde leeftijd 64 jaar.(3)

## **Praktijkervaring**

### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?**

65-74 jaar: 8.719 mannen en 5.474 vrouwen.

>75 jaar: 6.760 mannen en 7.993 vrouwen.

Doxazosine is ook geregistreerd voor essentiële hypertensie.

## **Effectiviteit**

Doxazosine is gedurende een jaar onderzocht in een prospectieve dubbel blinde placebo-gecontroleerde (PREDICT) trial bij 1007 mannen (50-80 jaar oud, gemiddelde leeftijd: 64 jaar) met BPH. Doxazosine (1-8 mg) (n=249), finasteride (5 mg) (n=237), doxazosine (1-8 mg) + finasteride (5 mg) (n=261) of placebo (n=252) werden onderling vergeleken. Doxazosine en doxazosine in combinatie met finasteride zorgde voor een statistisch significante verbetering in totale Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS) en Qmax (de maximale urineflow) vergeleken met placebo ( $p \leq 0,0001$ ) en finasteride alleen ( $p < 0,05$ ). De gemiddelde verandering in IPSS was voor doxazosine:  $-8,3 \pm 0,4$ , finasteride:  $-6,6 \pm 0,4$ , doxazosine+finasteride:  $-8,5 \pm 0,4$  en placebo:  $-5,7 \pm 0,4$ . Gemiddelde verandering in Qmax (maximale urineflow) voor doxazosine:  $3,6 \pm 0,3$  ml/s, finasteride:  $1,8 \pm 0,3$  ml/s, doxazosine+finasteride:  $3,8 \pm 0,3$  ml/s en placebo:  $1,4 \pm 0,3$  ml/s. Bij het gebruik van doxazosine trad geen acute urine retentie op, waar dit bij het gebruik van finasteride (3x) en placebo (4x) wel gebeurde. Bij het gebruik van doxazosine hoefde geen transurethrale resectie van de prostaat uitgevoerd te worden, waar dit bij het gebruik van finasteride 3x, en bij placebo 7x werd uitgevoerd gedurende het onderzoek.(3)

Bij mannen (ouder dan) 80 jaar werd het gebruik van doxazosine (4-8 mg/dag) en terazosine (5-10 mg/dag) gedurende 6 maanden onderzocht. Een significante verbetering ( $p < 0,008$ ) ten opzichte van baseline voor de Qmax (maximale urineflow) werd bij het gebruik van doxazosine (baseline: 8,5 mL/s, na 6 maanden: 13 mL/s) en terazosine (baseline: 9 mL/s en na 6 maanden: 12,5 mL/s) bereikt. Ook was er een significante verbetering ( $p < 0,01$ ) ten opzichte van baseline voor de AUA-score (0: geen tot 35: ernstige BPH symptomen) bij het gebruik van doxazosine (baseline: 18, na 6 maanden: 7,5) en terazosine (baseline: 19, na 6 maanden: 8).(4)

## **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Kan niet worden bepaald.

## **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

De tijd tot effect van doxazosine is 6 maanden.(4)

## **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Orthostatische hypotensie komt vaak (1-10%) voor, evenals duizeligheid. Het "Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom" (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers.(2)

**Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten**

Nee.

**Delier**

Nee.

**Duizeligheid**

Duizeligheid (inclusief vertigo) komt vaak (1-10%) voor.

**Valneiging en/of motorische functie**

Spijkrampen en spierzwakte komen zeer zelden (<0,01%) voor.

**Sedatieve effecten**

Slaperigheid komt vaak (1-10%) voor.

**Orthostatische effecten**

(Orthostatische) hypotensie kan vaak (1-10%) optreden.

**Invloed op voedselinname**

Droge mond en misselijkheid komen vaak (1-10%) voor. Anorexie, meer eetlust of braken komen soms (0,1-1%) voor.

**Hemostase**

Zeer zelden (<0,01%) is er sprake van leukopenie of trombocytopenie.

**Cardiovasculaire bijwerkingen**

Vaak (1-10%) treden palpities of tachycardie op. Soms (0,1-1%) treedt een CVA, angina pectoris of een myocardinfarct op. Zeer zelden (<0,01%) is er sprake van bradycardie of hartritmestoornissen.

**Cognitie**

Nee.

**Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Orthostatische hypotensie en duizeligheid zijn vaak voorkomende bijwerkingen bij

ouderen. Dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Ook cardiovasculaire bijwerkingen of misselijkheid kunnen vaak optreden. "Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom" (IFIS) is tijdens cataractoperaties waargenomen bij het gebruik van alfa-1-blokkers.(2)

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Ja, doxazosine heeft interacties met fosfodiesteraseremmers en bètablokkers/ calciumantagonisten.

Het interactiepotentieel is gering: < 5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen (groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Bij coronairlijden kan te snelle of te uitgesproken bloeddruk daling de angineuze klachten verergeren.

## **Farmacokinetiek**

Doxazosine heeft een goede resorptie. Doxazosine wordt in belangrijke mate gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten en hoofzakelijk met de faeces (63-65%) uitgescheiden (<5% onveranderd). De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 16-30 uur.(1,3)

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Farmacokinetisch onderzoek bij ouderen en bij patiënten met nierinsufficiëntie heeft geen belangrijke farmacokinetische verschillen aan het licht gebracht in vergelijking met mensen met een normale nierfunctie.(1)

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Niet bekend.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 63%.(1)

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

## **Dosis**

4 mg 1×/dag, indien nodig verhogen tot max. 8 mg 1×/dag.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Voorzichtig gebruiken bij verminderde leverfunctie, niet gebruiken bij ernstige leverinsufficiëntie vanwege onvoldoende klinische ervaring.(1)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

De tabletten met gereguleerde afgifte moeten oraal eenmaal daags worden ingenomen en mogen niet worden fijngemalen, vermalen geeft mogelijk toxiciteit en een te korte werking.(1,5)

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Niet bekend.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter**

Bij ouderen en patiënten met een verminderde nierfunctie verandert de farmacokinetiek van doxazosine niet. Ook zijn er geen aanwijzingen dat doxazosine een bestaande nierinsufficiëntie verergert. Daarom wordt in het algemeen de gebruikelijke dosering aanbevolen. Omdat een verhoogde gevoeligheid in een enkel geval niet kan worden uitgesloten kan het nodig zijn bij deze patiënten de behandeling voorzichtiger te beginnen.(1,2)

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Nee.

## **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) doxazosine:

[https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0\\_DO\\_MAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,22558](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO_MAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,22558)

2. Farmacotherapeutisch Kompas: Doxazosine:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/doxazosine#samenstelling>

3. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*. 2003 Jan;61(1):119-26.

4. Kaplan SA, Te AE, Ikeguchi E, Santarosa RP. The treatment of benign prostatic hyperplasia with alpha blockers in men over the age of 80 years. *Br J Urol*. 1997 Dec;80(6):875-9.

5. Handboek enteralia. Het toedienen van orale geneesmiddelen aan patiënten met een sonde of slikklachten. T. Heijenbrok-van Herpen, W. Hospes. Bohn Stafleu van Loghum. Houten 2009. 4<sup>e</sup> druk.